

新アミノ配糖体系抗生剤 KW-1070 にかんする基礎的検討

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和

藤原 徹・黒木茂一・大倉完悦

神戸市立中央市民病院小児科

新アミノ配糖体系抗生剤 KW-1070 (fortimicin) について基礎的検討を行なった。臨床材料由来の各種細菌 173 株に対する本剤の最小発育阻止濃度はほとんどの菌種で gentamicin より 2 段階程度劣っていたが, amikacin と比較すると, *Serratia marcescens* では明らかにすぐれ, 他の菌種ではほぼ同等であった。ただし *Pseudomonas aeruginosa* では amikacin に比べても劣っていた。本剤 5mg/kg 1 回筋注時の家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行は, 供試 6 羽のうち 1 羽の家兎で筋注後 1½, 2 時間にそれぞれ 1.48, 1.24 µg/ml を検出し得ただけで, 本剤の髄液中移行は他のアミノ配糖体系抗生剤より低いのではないかと思われた。

以上の成績と, 本剤の毒性, とくに聴器毒性が同系薬中もっとも弱い点を併せ考慮すると, 本剤は小児科領域における有用性を検討するに足る新アミノ配糖体系抗生剤であるといえよう。

KW-1070 は NARA らによって発見された, *Microspora olivoasterospora* の産生する新アミノ配糖体系抗生剤である¹⁻³⁾。本剤の特徴は *Pseudomonas aeruginosa* 以外のグラム陰性桿菌に強い抗菌力を持ち, gentamicin (GM), amikacin (AMK) などと交叉耐性がなく^{4,5)}, しかも腎毒性は AMK より弱く, 聴器毒性がアミノ配糖体系抗生剤中もっとも低い点にあり⁶⁾, その有用性が期待されたので, 研究会を組織して検討が行なわれた。

われわれも研究会の一員として本剤の臨床分離株に対する抗菌力および家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行について検討し, 若干の知見を得たので報告する。

I. 材料および方法

1) 臨床分離株に対する抗菌力

臨床材料由来の *Staphylococcus aureus* 16 株, *Escherichia coli* 58 株, *Proteus mirabilis* 13 株, *Klebsiella pneumoniae* 13 株, *Klebsiella oxytoca* 44 株, *Enterobacter* 11 株, *Citrobacter* 7 株, *Serratia marcescens* 2 株, *Pseudomonas aeruginosa* 9 株, 計 173 株について, 日本化学療法学会標準法⁷⁾ に準じて, 接種菌量 10⁸ CFU/ml, 10⁶ CFU/ml における最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, GM, AMK のそれと比較した。

2) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行
体重 2kg 前後の白色健全家兎 6 羽を用いた。髄膜炎作製方法は既に報告した⁸⁾ 通りである。家兎大槽内に菌液接種後 24 時間目に本剤 5mg/kg を 1 回筋注, 以後 30 分毎に 4 回血液, 髄液を採取し, 最後の採取 (2 時間

目) 後屠殺剖検して髄膜炎を確認した。

本剤濃度測定には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌 (菌量 4×10⁶/ml) とする paper disc 法を用いた。standard は pH 8.0 1/15 M リン酸緩衝液 (PBS) で作製した。測定用培地は pH 8.0 heart infusion agar (6ml/plate) である。本法での測定下限は 0.78 µg/ml であった。

II. 成 績

1) 臨床分離株に対する抗菌力

菌種別の MIC 分布を Table 1 (接種菌量 10⁸/ml) および Table 2 (接種菌量 10⁶/ml) に示した。

S. aureus に対する本剤の MIC 分布のピークは 10⁸/ml では 1.6~3.1 µg/ml, 10⁶/ml で 0.8~1.6 µg/ml にあり, GM よりは劣るが, AMK より若干すぐれていた。

E. coli では, ピークはそれぞれ 6.3~25 µg/ml, 6.3 µg/ml にあり, AMK とほぼ同等, GM より 2 段階程度劣っていた。*P. mirabilis* では, ピークはそれぞれ 25~50 µg/ml, 6.3~12.5 µg/ml にあり, AMK に比べて 10⁸/ml ではすぐれ, 10⁶/ml ではほぼ同等であったが, GM よりはやはり 2 段階程度劣っていた。*K. pneumoniae* では, ピークはそれぞれ 6.3 µg/ml, 3.1 µg/ml にあり, GM よりは 2 段階程度, AMK よりやや劣っていたが, *K. oxytoca* では, それぞれ 12.5 µg/ml, 3.1~6.3 µg/ml にあり, GM よりはやや 2 段階程度劣るもの, AMK はほぼ同等であった。*Enterobacter* では, ピークはそれぞれ 6.3 µg/ml, 3.1~6.3 µg/ml にあり, AMK とほぼ同等, GM よりやはり 2 段階程度劣り, *Citrobacter* と

Table 1 Sensitivity of the clinical isolates to KW-1070, amikacin(AMK), and gentamicin(GM)

Organism	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : $10^8/\text{ml}$										
			0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	KW-1070			1	8	6	1					
		AMK				2	1	6	5	2			
		GM	2	10	3	1							
<i>Escherichia coli</i>	58	KW-1070						12	31	15			
		AMK					1	11	18	25	3		
		GM				12	26	20					
<i>Protus mirabilis</i>	13	KW-1070						1	3	5	4		
		AMK					1		5	2	4	1	
		GM			1		5	4	2	1			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	KW-1070						11	2				
		AMK					3	10					
		GM			1	12							
<i>Klebsiella oxytoca</i>	44	KW-1070						6	33	5			
		AMK						5	20	19			
		GM				5	38	1					
<i>Enterobacter</i>	11	KW-1070					1	6	2	1	1		
		AMK				1	2	5	2	1			
		GM		1		6	2	1		1			
<i>Citrobacter</i>	7	KW-1070						1	4	2			
		AMK						3	1	3			
		GM				1	4	2					
<i>Serratia marcescens</i>	2	KW-1070							1	1			
		AMK											2
		GM						1	1				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	KW-1070							2	4	1	1	1
		AMK							6	2			1
		GM			1	5	1	1					1

も、ピークはそれぞれ $12.5 \mu\text{g/ml}$, $3.1 \mu\text{g/ml}$ にあり、同様に AMK とほぼ同等、GM より 2 段階程度高かった。*S. marcescens* は 2 株にすぎないが、 $10^8/\text{ml}$ で $12.5 \mu\text{g/ml}$, $25 \mu\text{g/ml}$, $10^9/\text{ml}$ では 2 株とも $6.3 \mu\text{g/ml}$ で、GM よりは 1 段階程度劣るが、AMK の $10^8/\text{ml}$ で $>100 \mu\text{g/ml}$, $10^9/\text{ml}$ で $25 \mu\text{g/ml}$ と $100 \mu\text{g/ml}$ に比べると、明らかにすぐれていた。*P. aeruginosa* ではピークは $10^8/\text{ml}$, $10^9/\text{ml}$ とも $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ にあり、AMK より 1～2 段階、GM よりは 4 段階程度劣っていた。なお 3 剤ともに $>100 \mu\text{g/ml}$ の株が 1 株あった。

2) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行家兎 6 羽での血中濃度平均値および standard error (SE) は、 $1/2$, 1 , $1\frac{1}{2}$, 2 時間の順に、 $17.7 \pm 0.86 \mu\text{g/ml}$, $15.0 \pm 1.55 \mu\text{g/ml}$, $11.4 \pm 1.40 \mu\text{g/ml}$, $8.03 \pm 1.18 \mu\text{g/ml}$ であったが、髄液中には No. 6 の 1 羽で 1 時間で trace, $1\frac{1}{2}$ 時間で $1.48 \mu\text{g/ml}$, 2 時間で $1.24 \mu\text{g/ml}$ が検出されたにすぎず、他の家兎ではすべて検出不

能であった。なお 6 羽の髄液血糖比百分率は、 $55.9 \sim 70.7\%$ に分布し、平均 $62.0 \pm 2.52\%$ で、正常平均値 65.6% ⁸⁾ とそれほど変らなかつた (Table 3)。

III. 考 按

本剤の被検株に対する抗菌力は GM よりは 2 段階程度劣るが、AMK と比べるとほぼ同等といえる。ただし *S. marcescens* では AMK よりすぐれており、*P. aeruginosa* では劣っていた。この成績は GIROLAMI & STAMM⁴⁾, OHASHI⁵⁾ とほぼ一致する。われわれは GM 耐性株を持たないため検討できなかったが、本剤の抗菌力上のもう 1 つの特徴は GM 耐性菌株にも抗菌力を持つ点にある⁵⁾。AMK が GM と交叉耐性が乏しいために、GM 耐性菌感染の場合の代替剤とされていることを考えると、本剤も同様な意義を持ち、しかも毒性が AMK より弱い⁶⁾ ことは、将来 *P. aeruginosa* 以外の GM 耐性菌感染に AMK より賞用されうる可能性を示唆する。今回の成人領域における臨床検討成績⁶⁾ はほぼそれを立

Table 2 Sensitivity of the clinical isolates to KW-1070, amikacin(AMK), and gentamicin(GM)

Organism	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size: $10^8/\text{ml}$												
			0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	KW-1070			1	6	8	1							
		AMK			1	2	10	2	1						
		GM	2	9	5										
<i>Escherichia coli</i>	58	KW-1070						7	47	4					
		AMK					2	21	29	6					
		GM			2	24	30	2							
<i>Proteus mirabilis</i>	13	KW-1070						1	7	4		1			
		AMK						3	5	4			1		
		GM				2	8	2			1				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	KW-1070						10	3						
		AMK					4	9							
		GM			2	11									
<i>Klebsiella oxytoca</i>	44	KW-1070						15	26	3					
		AMK						28	16						
		GM			1	40	3								
<i>Enterobacter</i>	11	KW-1070					1	5	5						
		AMK				1		8	2						
		GM			1	7	3								
<i>Citrobacter</i>	7	KW-1070					1	6							
		AMK					2	5							
		GM			2	4	1								
<i>Serratia marcescens</i>	2	KW-1070							2						
		AMK									1		1		
		GM					1	1							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	KW-1070							1	5	2		1		
		AMK							7	1			1		
		GM			1	6	1						1		

Table 3 Serum and cerebrospinal fluid levels of KW-1070 after an intramuscular administration of 5 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Serum ($\mu\text{g/ml}$)				CSF ($\mu\text{g/ml}$)				CSF sugar/Blood sugar (%)
	30'	1*	1*30'	2*	30'	1*	1*30'	2*	
1	18	10.8	6.5	5.3	ND**	ND	ND	ND	68.3
2	16.5	12.5	9.0	3.9	ND	ND	ND	ND	60.2
3	16	13.7	13	8.2	ND	ND	ND	ND	70.7
4	15.7	20.4	13.4	11.4	ND	ND	ND	ND	60.4
5	21.2	19	16	9.8	ND	ND	ND	ND	55.9
6	19	13.7	10.3	9.6	ND	Trace	1.48	1.24	56.3
Mean	17.7	15.0	11.4	8.03	ND	ND	0.25	0.21	62.0
$\pm\text{SE}^*$	± 0.86	± 1.55	± 1.40	± 1.18					± 2.52

* SE: Standard error, ** ND: Not detectable

証したと考えられる。とくに本剤の聴器毒性が非常に弱い点⁹⁾は、小児で聴器毒性をチェックすることの困難さを考えると、臨床上小児科領域では重要な意義をもつであろう。これらの点からみる限り、本剤は小児における

有用性を検討するに値する新アミノ配糖体系抗生剤であると考えられる。

今回の検討では、家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における本剤の髄液中移行は乏しかった。ただし、髄液糖血糖

比百分率が正常に近かったことを考えると、髄液糖量と髄膜炎の強さとの相関は乏しいとはいえ、髄膜炎が軽度で、そのために移行がより乏しくなった可能性も否定はできない。したがって本剤の小児における薬動力学と安全性が確立された段階でもう一度検討してみる必要があるが、それでも他のアミノ配糖体系抗生剤より移行がよいとは考え難い。しかしいずれの誘導体も全身投与だけで化膿性髄膜炎を十分に制圧することは困難である⁹⁾。ことを考えると、このことが本剤の重大な欠点であるとはいえない。むしろ聴器毒性の弱い点が髄腔内注入時どのような意義をもつか今後の検討課題であろう。

文 献

- 1) NARA, T.; M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO, K. TAKAYAMA, R. OKACHI, S. TAKASAWA, T. SATO & S. SATO: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. I. Producing organism fermentation and biological properties of fortimicins. *J. Antibiotics* 30: 533~540, 1977
- 2) OKACHI, R.; S. TAKASAWA, T. SATO, S. SATO, M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO & T. NARA: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. II. Isolation, physico-chemical and chromatographic properties. *J. Antibiotics* 30: 541~551, 1977
- 3) EGAN, R. S.; R. S. STANASZEK, M. CIROVIC, S.

- L. MUELLER, J. TADANIER, J. R. MARTIN, P. COLLUM, A. W. GOLDSTEIN, R. L. DE VAULT, A. C. SINCLAIR, E. E. FAGER & L. A. MITSCHER: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. III. Structural identification. *J. Antibiotics* 30: 552~563, 1977
- 4) GIROLAMI, R. L. & S. M. STAMM: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. IV. *In vitro* study of fortimicain A compared with other aminoglycosides, *J. Antibiotics* 30: 564~570, 1977
- 5) OHASHI, Y.; H. KAWABE, K. SATO, N. NAKAYAMA, S. KURASHIGE & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17: 138~143, 1980
- 6) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, KW-1070, 1980
- 7) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 8) 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹, 小林 裕: 家兔黄色ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する実験的研究 I. 半合成 Penicillin について. *Jap. J. Antibiotics* 31: 260~268, 1978
- 9) 小林 裕: 化膿性髄膜炎. *日児誌* 83: 461~465, 1979

FUNDAMENTAL STUDIES ON A NEWAMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC KW-1070

YUTAKA KOBAYASHI, YOSHIRO MORIKAWA, TSUNEKAZU HARUTA,
TORU FUJIWARA, SHIGEKAZU KUROKI, and KAN-ETSU OKURA,

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital, Kobe, Japan

Fundamental studies were made on a new aminoglycoside antibiotic KW-1070. The MIC to this antibiotic was evaluated of 173 stains of various kinds of bacteria from clinical isolates. In the majority of organisms, it was higher by two plates than that to gentamicin. When compared with amikacin, however, an MIC was definitely lower of *Serratia marcescens* and almost equal of other species of bacteria. The MIC of *Pseudomonas aeruginosa* to KW-1070 was higher than that to amikacin.

Passage of this antibiotic into CSF was examined in experimental staphylococcal meningitis in rabbits following a single intramuscular injection of 5 mg/kg. CSF levels were measurable in only one of six rabbits, *i. e.*, 1.48 $\mu\text{g/ml}$ (1 $\frac{1}{2}$ hr) and 1.24 $\mu\text{g/ml}$ (2 hr). These findings may indicate that the passage into CSF is lower compared with other aminoglycosides.

When the above results are taken into consideration along with the least ototoxicity compared with other aminoglycosides, KW-1070 is a new aminoglycoside antibiotic which deserves a further evaluation of clinical efficacy in children.